

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

— THÈSE

N° 230

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 12 mars 1904, à 1 heure

Par Jules ICHARD

Ancien externe des hôpitaux de Paris
Médaille de bronze de l'Assistance publique

TRAITEMENT DES CANCERS

DES

PREMIÈRES VOIES RESPIRATOIRES

PAR L'ADRENALINE

EN APPLICATIONS LOCALES

Président : M. HUTINEL, professeur.

*Juges : { MM. DIEULAFOY, professeur.
MÉRY et RENON, agrégés.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26

—
1904

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie.	P. POIRIER
Physiologie	CH. RICHT
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	N...
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
Clinique médicale.	N....
Maladies des enfants	HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.	LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.	JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.	GAUCHER.
Clinique d'accouchements	RAYMOND.
Clinique gynécologique	TERRIER.
Clinique chirurgicale infantile	LE DENTU.
	TILLAX.
	BERGER.
	DE LAPERSONNE
	GUYON.
	BUDIN.
	PINARD.
	POZZI.
	KIRMISSON.

Professeurs honoraires : MM. JACCOUD, FOURNIER et FARABEUF

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BESANÇON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (AUG.)	GOUGET	MERY	VAQUEZ
BROCA (ANDRÉ)	GUIART	POTOCKI	WALICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNEO	JEANSELME	RENON	WIDAL
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL (chef	
DUPRE	LEGREY	des trav. anat.)	

Le Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA CHÈRE MARIE

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE LE D^r GIL

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

AU DOCTEUR G. MAHU

Ancien assistant-suppléant d'oto-rhino-laryngologie
à l'Hôpital Saint-Antoine

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

Médecin de l'Hôpital des Enfants assistés
Membre de l'Académie de médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS

Avant de quitter, non sans quelques regrets, cette Faculté de Paris, nous tenons à remplir un devoir qui nous est particulièrement agréable.

Nous devons remercier ici tous nos maîtres, aussi bien de la Faculté que des Hôpitaux, dont nous n'oublierons jamais le précieux enseignement au cours de notre carrière.

M. le professeur TILLAUX, au début de nos études, a bien voulu nous accepter dans son service de la Charité, où il nous a enseigné, aussi bien au lit du malade que dans ses leçons cliniques, les premiers principes de chirurgie.

M. LACOMBE, dont nous avons été l'externe pendant quelques mois, nous a initié à l'auscultation du cœur et des poumons.

M. THIBIERGE, pendant notre première année d'externat, nous a appris à connaître les maladies de la peau et la syphilis.

Notre deuxième année d'externat s'est passée auprès

de M. BAZY qui nous a enseigné la chirurgie générale et particulièrement la chirurgie des voies urinaires. Nous devons le remercier aussi pour l'amitié qu'il nous a toujours témoignée. Pareils remerciements s'adressent aussi à son assistant M. REGNAULT.

Nous avons eu le bonheur de faire notre troisième année comme externe, dans le service de M. BARIÉ. C'est à lui que revient le mérite de nous avoir fait comprendre les maladies du cœur, cette branche de la médecine à laquelle il a attaché son nom.

M. BRINDEAU nous a enseigné, à la maternité de Saint-Antoine, la pratique des accouchements et la façon de soigner les nourrissons.

Nous avons appris dans le service de M. LERMOYER à traiter les maladies de la gorge, du nez et des oreilles. Nous devons remercier ses assistants M. BOURGEOIS et tout particulièrement M. BELLIN pour leurs précieux conseils. C'est là que nous avons vu M. MAHU traiter les cancers du larynx par l'adrénaline : nous avons vu quels profits les malades pouvaient retirer de ce traitement et c'est ce qui nous a décidé à en faire le sujet de notre thèse. C'est M. MAHU qui nous a inspiré ce travail et qui, pour le mener à bonne fin, nous a aidé de ses conseils et nous a permis de puiser largement dans ses observations. Il nous a toujours, et en certaine circonstance, témoigné une vive amitié, nous ne saurions trop le remercier.

M. CHATELLIER a bien voulu nous accepter dans son service d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital Saint-

Joseph, nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

MM. KIRMISSON, COMBY et MARFAN nous ont enseigné la pathologie infantile, nous les remercions aussi ainsi que M. le professeur HUTINEL qui nous a fait un grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse.

INTRODUCTION

L'adrénaline.

C'est Addison (1855) qui le premier attira l'attention sur les capsules surrénales en décrivant la maladie à laquelle Trousseau donna le nom de « maladie d'Addison ».

Brown-Séquard, quelques mois après, conclut de ses recherches sur les capsules surrénales que ce sont des organes indispensables à la vie. Leur ablation chez l'animal amène la mort en quelques jours et son sang se charge d'un principe toxique; le sang d'un animal sain injecté dans la veine d'un animal décapsulé et à l'agonie est capable de le faire revenir à la vie pour quelques instants.

Abelous et Langlois confirmèrent ces recherches.

Depuis, Stiling (1890) et plus récemment Langlois et Thiroloix démontrent que la destruction d'une seule capsule surrénale permet une longue survie à cause de l'hypertrophie compensatrice de la capsule respectée.

Après les recherches de Brown-Séquard il était indéniable que les capsules surrénales sécrétaient une substance douée de propriétés particulières.

De tous les côtés les recherches continuèrent, Vulpian en 1856 signala la présence d'un agent réducteur dans ces glandes et l'année suivante Virchow confirma cette découverte.

Foa et Pellacani (1879) étudièrent les premiers l'extrait aqueux des capsules surrénales et démontrèrent qu'en l'injectant dans les veines d'animaux on obtenait une mort rapide précédée de dyspnée, d'évacuation des matières fécales, de convulsions généralisées, de dilatation pupillaire et d'arrêt de la respiration. Ils remarquèrent aussi qu'à la suite d'injections répétées les capsules surrénales doubtaient de volume.

Olivier et Schaefer (1895) signalèrent, à la suite d'injections intra-veineuses d'extrait aqueux, l'élévation de la pression sanguine, le ralentissement du pouls et l'accélération de la respiration.

Les extraits aqueux furent utilisés comme hémostatiques et anesthésiques. Mais ils doivent être utilisés frais, ils sont peu stables et se chargent rapidement de produits septiques.

On s'est servi aussi d'extraits alcoolisés et d'extraits glycerinés de glandes de mouton, de bœuf, de chien, de porc, de chat et de cobaye, d'où une grande divergence dans les résultats observés

Aussi dans ces dernières années les efforts se sont-ils portés dans la recherche du principe actif qui donne

aux capsules surrénales un rôle aussi important dans l'économie.

Fraenkel (1896) obtint un corps sirupeux qu'il appela *sphrygmogénine*. C'est la *suprarénine* obtenue par Furth (1897) à l'état de composé ferrique et l'*épinéphrine* d'Abel (1899) composé benzoïque.

Ces deux derniers auteurs reconnurent dans la suite que la *suprarénine* et l'*épinéphrine* sont un mélange de principe actif et de substances inertes.

Peu après (1901) « presque simultanément Takamine et Aldrich, travaillant séparément, arrivèrent à isoler le principe actif que le premier de ces auteurs nomma l'*adrénaline* (de adrénals glands, capsules surrénales en anglais) » (1) et encore au dire de certains ce ne serait qu'un mélange de plusieurs bases.

Nous décrirons rapidement la préparation de l'adrénaline telle qu'elle a été indiquée par Takamine.

Après avoir finement haché des capsules fraîches, on les met à macérer pendant 5 heures dans une certaine quantité d'eau à 50°-80°, on la chauffe ensuite pendant une heure à 90°-95° pour coaguler les albuminoïdes, après l'avoir recouverte d'huile pour éviter l'évaporation et l'oxydation par l'air. La partie liquide renferme le principe actif ; on la débarrasse de l'huile et on l'évapore dans le vide à 45°, puis en faisant agir sur le résidu de l'alcool qui dissout l'adrénaline et en évaporant, en y ajoutant en même temps de la soude et de l'ammoniaque jusqu'à réaction alcaline, on a

1. MOUSSET, Thèse de Paris, 1903.

un précipité jaunâtre qui est l'adrénaline impure. Pour la purifier, on la dissout dans un acide et on traite la solution par l'alcool et l'éther qui précipitent les matières colorantes et étrangères. On filtre et l'adrénaline se dépose, on n'a plus qu'à la dessécher.

On a retiré l'adrénaline des glandes du bœuf et du mouton ; celle de ce dernier animal, appelée *avasine*, serait beaucoup plus riche en principe actif, richesse qui, rapportée à 1000 kilog. d'animal (Battelli) (1) serait de 0,116 pour le mouton et de 0,074 pour le bœuf.

Le travail musculaire influerait sur la quantité du principe actif, aussi pour le préparer on doit avoir recours à des animaux qui n'ont été soumis à aucun travail et surtout à des animaux jeunes dont les organes sont moins toxiques. C'est ce qui expliquerait pourquoi l'avasine serait plus active et aurait donné de meilleurs résultats que l'adrénaline.

L'adrénaline, bien que de découverte toute récente, a été déjà étudiée au point de vue physiologique par un très grand nombre d'auteurs aussi bien en France qu'à l'étranger. Elle possède une action vaso-constrictive puissante, action que l'on peut observer surtout sur les muqueuses qui blanchissent presque immédiatement après son application locale et que l'on peut inciser sans voir s'écouler une goutte de sang. C'est là le point le plus intéressant de son histoire et c'est à cette action qu'elle doit son emploi aussi fréquent.

1. *Société de Biologie*, 15 nov. 1902.

En injections intraveineuses l'adrénaline produit, dit Chevalier (1) que nous résumons ici, un ralentissement énorme des battements cardiaques ainsi qu'une baisse de la pression sanguine, en même temps la respiration est également fortement touchée et ralentie de moitié ; puis la pression augmente, les battements du cœur sont précipités et irréguliers en même temps, la respiration augmente d'intensité, la vaso-constriction périphérique est intense. Cette vaso-constriction est suivie au bout de quelques minutes de vaso-dilatation et de baisse de la pression et c'est à cette période que l'on a pu voir se produire des hémorrhagies secondaires.

Cette hypertension ne se produit que grâce à une action périphérique (Livon) (2).

En injections sous-cutanées à la dose de 5 centimètres cubes d'une solution à 1/1000 ou de 1/2 milligramme par kilogramme on n'observe ni changement de pression artérielle ni action générale. Cette action seulement locale de l'adrénaline s'expliquerait par ce fait qu'oxydée rapidement au sein du tissu injecté elle perdrait ses propriétés vaso-constrictives en parvenant dans la circulation générale (H. de Stella) (3).

Quant à sa toxicité, très variable suivant les auteurs, car ils ont expérimenté des solutions différentes, elle varie entre 0,0023 et 0,0037.

1. CHEVALIER. *Bulletin général de Thérapeutique*, 15 juin 1903.

2. LIVON. *Société de Biologie*, 27 février 1903.

3. H. DE STELLA. *Bulletin de la Société de médecine de Gand*, 59, p. 279.

D'après Chevalier (1) cette toxicité « étudiée sur les cobayes avec l'adrénaline cristallisée, mise en solution quelques minutes avant l'expérience, a été de 0,001 à 0,0015 par 10 kilogrammes d'animal. Chez le chien la dose toxique en injections intra-veineuses est de 0.0036 par kilogramme. »

Chez l'homme on a observé à la suite d'applications diverses, des vertiges, céphalées, nausées et vomissements, parfois même une douleur précordiale avec ébauche d'angine de poitrine. On aurait signalé aussi des syncopes et des cas de mort.

Ceci tiendrait à la toxicité variable des solutions, à leur mode de préparation et à l'état de conservation des capsules surrénales employées, ainsi qu'à l'animal qui les a fournies (Battelli) (2).

A la suite d'injections intra-veineuses et sous-cutanées on a noté une *hyperglycémie* et une *glycosurie* intenses (3,65 pour 100 de glycose d'après Blum) (3). Cette glycosurie serait plus marquée à la suite d'injections intra-péritonéales qu'à la suite d'injections intra-veineuses et sous cutanées d'après Bouchard (4).

Pour Herter, l'administration par voie stomacale serait presque sans effet au point de vue de la glycosurie.

Selon Herter et Wakemann (5) l'adrénaline s'oppo-

1. CHEVALIER, *Loc. cit.*

2. *Loc. cit.*

3. BLUM. *Pfluger's Archiv.*, 90, p. 617.

4. *Comptes rendus de l'Ac. des Sciences*, 1^{er} décembre 1902.

5. HERTER ET WAKEMANN, in *Virchow's Archiv.*, 169, p. 479.

serait à la destruction normale du sucre dans le sang ; elle agirait à la façon d'un réducteur. L'adrénaline oxydée ne produirait aucune glycosurie.

On a noté à la suite d'injections intra-veineuses de l'athérome des artères (Josué (1) et Læper) (2) et un ralentissement marqué du pouls.

L'adrénaline ne se dissout que dans 600 parties d'eau à la température ordinaire ; elle est plus soluble à chaud (Guédras) (3) ; elle se dissout facilement dans les acides et forme avec eux trois sels : le chlorhydrate, le sulfate et le benzoate.

La stérilisation des solutions ne leur fait pas perdre leur activité physiologique. Ces solutions s'oxydent à l'air et à la lumière et d'incolores deviennent rosées puis brunes ; une nouvelle stérilisation à 120° leur rend leur coloration normale, et leur activité physiologique est conservée (Mousset) (4).

L'adrénaline se colore en vert émeraude par le perchlorure de fer ; elle ne donne rien avec les réactifs généraux des alcaloïdes ; elle réduit les sels d'or et d'argent (Guédras) (5).

Essayée d'abord en Amérique, l'adrénaline a été peu après introduite en France par Moure et Brindel (6) de

1. *Société de Biologie*, 14 nov. 1903.

2. *Société de Biologie*, 21 nov. 1903.

3. *Revue de chirurgie pure et appliquée*, V, p. 295.

4. Thèse de Paris, 1903.

5. *Loc. cit.*

6. *Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux*, 29 nov. 1901.

Bordeaux, qui l'appliquèrent à l'oto-rhino-laryngologie et c'est dans cette branche de la médecine qu'elle a trouvé depuis son emploi le plus fréquent : dans les petites interventions sur le nez, particulièrement : ablations de polypes, résection de cornets, déviations de la cloison ; dans quelques interventions sur les oreilles et la mastoïde ; dans le catarrhe et le rétrécissement des trompes ; dans les laryngites et les amygdalites.

Son emploi est très fréquent dans l'art dentaire. On l'a utilisée en ophtalmologie pour inciser la conjonctive et dans le glaucome, l'iritis, les conjonctivites et les kératites.

On l'a employée aussi dans les voies urinaires et en photothérapie. Dans tous ces cas, en applications locales, pour arrêter ou prévenir les hémorrhagies, cela avec d'excellents résultats, ou pour calmer l'inflammation.

L'adrénaline a été utilisée contre les hémoptysies par Bouchard (1), qui a porté directement dans les voies respiratoires, par piqûre dans la trachée, un centimètre cube d'une solution au 1/10 000 et au 1/5000 ; par Souques et Morel (2) en injections sous-cutanées à des doses de un demi à un milligramme ; par Vaquez (3) en injections intra-parenchymateuses de VIII à X gouttes de la solution à 1/1000 dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique.

Rénon et Louste (4) l'ont employée aussi par la voie

1-2-3. *Société médicale des Hôpitaux*, 20 nov. 1902.

4. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 27 nov. 1902.

buccale (XV à XX gouttes par jour de la solution à 1 1000) dans l'hémoptysie, l'hématémèse, la maladie de Basedow.

On l'a utilisée aussi de cette façon dans les métrorrhagies et la maladie d'Addison.

Nous arrêtons là l'énumération des nombreuses applications de l'adrénaline et l'étude de son action physiologique.

Mais ce ne sont pas là les seules applications qui ont été faites de ce médicament. Il en est une récemment introduite dans la thérapeutique qui paraît également basée sur les propriétés vaso-constrictives et ischémiantes de cette substance et que nous nous proposons d'étudier dans notre travail.

C'est son emploi dans les cancers ulcérés comme topique et non comme médicament interne. Comme médicament externe nous l'étudierons seulement en simples badigeonnages ; nous laisserons de côté le traitement de ces tumeurs par les injections d'adrénaline dans l'intérieur même du cancer bien que certains auteurs aient prétendu avoir ainsi obtenu des résultats satisfaisants et même des guérisons. Les expériences faites par Mahu (observation XIII) nous paraissent absolument concluantes et démontrent suffisamment, que ce traitement, bien loin de produire une guérison, donne au contraire à chaque injection un véritable coup de fouet à la maladie, se traduisant, et cela en quelques jours, par une prolifération très marquée des éléments néoplasiques et par des douleurs plus cruelles.

Nous avons divisé cette étude en plusieurs chapitres :

- 1° Historique ;
 - 2° Action de l'adrénaline sur les symptômes du cancer (hémorrhagies et douleurs) ;
 - 3° Son mode d'action ;
 - 4° Solutions employées ;
 - 5° Mode d'emploi de ces solutions ;
 - 6° Observations.
-

Historique.

C'est E.-A. Peters (1) qui le premier a utilisé l'extrait aqueux des capsules surrénales pour calmer les douleurs dans deux cas de néoplasie maligne

Marple (2) rapporte la guérison d'un cancroïde du bord de la paupière inférieure par des instillations quotidiennes de chlorhydrate d'adrénaline.

En novembre 1902 ayant appris par M. Alb. Robin qu'il employait dans son service de la Pitié l'adrénaline dans le traitement du cancer, Mahu (3) essaya ce traitement local par des badigeonnages chez deux malades atteints l'un d'épithélioma de la langue et l'autre d'un épithélioma volumineux du larynx. Le premier en France, Mahu a appliqué rationnellement et d'une

1. THÈSE DE BRUNET, Paris, avril 1901.

2. *Med. Record*, 23 août 1902.

3. *Société de laryngologie, otologie, rhinologie de Paris*, 20 février 1903.

manière suivie, avec de nombreuses observations à l'appui, ce traitement à l'oto-rhino-laryngologie.

Mousset dans sa thèse cite une observation de Vigoureux qui a pu arrêter les hémorrhagies d'un carcinome ulcéré du sein par quelques gouttes d'avasine en applications locales.

A la même époque, Régerat (1) signale deux tentatives faites par Legueu et Pasteau pour arrêter les hémorrhagies de deux néoplasmes ulcérés de la vessie avec des injections d'adrénaline au 1/10000 et 1/1000.

Fiessinger (2) a employé ce médicament en instillations au 1/1000 dans un cas de cancer du rectum et rapporte une amélioration d'un cancroïde de la lèvre supérieure obtenue par Pasquier.

1. *Thèse de Paris*, février 1903.

2. *Journal des Praticiens*, 21 mars 1903.

Action de l'Adrénaline dans les cancers.

Peters qui a employé l'extrait aqueux des capsules surrénales en applications locales conclut de ses observations : « que l'extrait surrénal est appelé à rendre des services pour combattre les douleurs de certains cancers ulcérés et peut remplacer avec avantage la morphine dont il n'a pas les inconvénients » (1).

« Suppression des hémorrhagies cancéreuses, sédation de la douleur et par suite amélioration rapide et persistante de l'état général, tels sont les résultats que nous venons d'obtenir à l'aide de simples badigeonnages à l'adrénaline d'épithéliomas ulcérés » à écrit Mahu (2).

Tels sont en effet les résultats qui ont frappé tous les auteurs qui se sont occupés de cette question. Résultats obtenus, aussi bien par l'application locale de

1. *Loc. cit.*

2. *Presse médicale*, 4 avril 1903.

ce médicament comme l'ont observé les auteurs cités plus haut et nous même, que par son emploi à l'intérieur ainsi que l'a fait Erlanger (1) à des doses de dix à vingt gouttes pour un épithélioma du col de l'utérus.

Chez les quelques malades que nous avons traités, et dont nous rapportons plus loin les observations, nous avons vu aussitôt après les badigeonnages d'adrénaline, une assez vive douleur se traduire par des picotements et par de violents accès de toux dans les applications sur le larynx, accès de très courte durée il est vrai, car nous avons toujours pu, dans la même séance, faire en quelques minutes, plusieurs badigeonnages consécutifs. Cette douleur, en dehors des accès de toux, n'a jamais duré plus de dix minutes environ, pour être suivie, au dire de tous les malades, d'un très grand bien-être pendant toute la journée, dû surtout à la suppression des douleurs.

Chez certains cette sédation de la douleur a été moins marquée bien que nous ayons observé en même temps une diminution de la tumeur, ce qui nous ferait penser que cette douleur était due alors, seulement à la compression produite par l'envahissement ganglionnaire, ou à des lésions du récurrent.

Les muqueuses touchées par l'adrénaline blanchissent presque immédiatement et nous avons pu voir, chez le malade de l'observation X, surtout lors des premières séances de traitement, certains bourgeons charnus saigner au moindre contact mais, grâce à

1. *Thèse Paris*, 1903.

l'action vaso-constrictive puissante de l'adrénaline, ces hémorragies légères d'ailleurs, s'arrêtent presque aussitôt.

Non seulement ces hémorragies provoquées ont été arrêtées, mais encore les hémorragies spontanées et parfois si abondantes des cancers ulcérés ainsi que Mahu l'a observé au cours d'expériences nombreuses faites à l'Hospice du Calvaire où il a, avec le concours du Dr Tapie, médecin de l'établissement, appliqué ce traitement dans de vastes épithéliomas du sein et « où l'on n'a plus eu, dans ces cas, à déplorer d'hémorragie grave depuis qu'on emploie couramment les badigeonnages à l'adrénaline. » (1)

Pareil fait a été signalé par Vigouroux qui a pu arrêter, en quelques secondes, sans compression, par simple application de quelques tampons imbibés d'ava-sine, une hémorragie abondante dans un cas de carcinome ulcéré du sein.

Mais l'adrénaline n'agit pas seulement comme médicament curatif mais encore comme préventif de ces saignements sanguins et même de ces hémorragies si fréquents dans les néoplasmes ulcérés. On a pu voir, grâce à son application, en dehors même de toute hémorragie, ces écoulements sanguins diminuer de plus en plus, s'espacer comme nous l'avons observé dans la plupart des cas, et souvent même disparaître complètement. C'est là un point très important : nous pos-

1. MAHU, *Communication à l'Académie de Médecine du*
24 novembre 1903.

sédons une arme puissante contre ces hémorrhagies qui désespèrent tant malades et médecins et même, nous n'hésitons pas à le dire, un véritable traitement des hémorrhagies cancéreuses.

Mais l'adrénaline n'agit pas seulement sur les douleurs ; elle n'agit pas seulement aussi sur les hémorrhagies en les arrêtant, grâce à son action vaso-constrictive puissante en favorisant la production d'un caillot, ou en les prévenant, ainsi que nous chercherons à l'expliquer plus loin, elle agit encore sur les tumeurs elles-mêmes en amenant leur cicatrisation et leur régression.

Ce pouvoir cicatrisant ne s'étend pas seulement aux épithéliomas ulcérés des premières voies respiratoires, mais encore à des cancers d'autres régions, et entre autres à ceux du sein ainsi que Mahu en a observé plusieurs cas et en particulier chez une malade atteinte d'épithélioma du sein droit qui mesurait 18 centimètres de long sur 10 de large le 2 mai dernier et 4 centimètres sur 4 seulement le 1^{er} novembre, c'est à dire après six mois de traitement (Obs. XI).

Pareils résultats ont été signalés par Marple, Pasquier et autres. Pareille régression a été nettement observée aussi par nous dans un néoplasme non ulcéré qui, recouvrant entièrement l'orifice du larynx, nous a permis, environ après deux mois de traitement, de plonger nos regards assez loin dans le larynx. (Obs. IX).

Nous avons vu dans ce même cas la gêne de la respiration, se traduisant par du tirage et une dyspnée assez marquée au moindre effort, diminuer considéra-

blement, proportionnellement à la diminution de la tumeur.

Nous avons vu les douleurs de la déglutition s'amender dans tous les cas de façon à permettre une alimentation suffisante, et comme conséquence, l'état général devenir meilleur et les malades pouvoir reprendre leurs occupations.

Mais cette cicatrisation ou cette régression des tumeurs soumises à ce traitement est-elle une guérison ? Nous osons à peine employer un pareil mot au sujet d'un mal aussi rebelle à tous les traitements qui en ont été proposés dans ces dernières années.

Guérison réelle, évidemment non : Mahu disait au sujet de la malade à laquelle nous faisons allusion plus haut « je dois ajouter que les noyaux cancéreux non ulcérés, percus déjà dans le sein gauche au début du traitement, ont continué à se développer et actuellement sont seuls douloureux (1). » Les ganglions, en rapport avec la tumeur, qui loin de régresser persistent et augmentent même de volume, pour atteindre presque celui d'un œuf de poule au niveau de l'angle de la mâchoire et des deux côtés chez le malade de l'observation II, nous montrent suffisamment que la guérison au sens propre du mot est loin d'être obtenue.

Mais n'est-ce pas une guérison apparente que la sédation de la douleur, la suppression des hémorrhagies, et dans les tumeurs du larynx la diminution des

1. *Loc. cit.*

troubles fonctionnels, c'est-à-dire de la gêne de la respiration et de la déglutition, accompagnant la cicatrisation, en un mot le soulagement physique et moral des malades amenant avec lui l'amélioration de l'état général et aussi l'espoir ?

Puis cet arrêt complet du néoplasme durant une période de 16 mois chez le malade de l'observation II et de 9 mois chez celui de l'observation VIII, n'est-ce pas une guérison relative que l'on peut mettre en parallèle avec celles obtenues par des interventions chirurgicales dans des cas semblables ? Était-on même en droit de tenter une opération radicale dans ces deux cas ? Elle eût certainement été suivie d'un résultat peu brillant à cause de la faiblesse extrême de l'un et du grand âge de l'autre.

Les interventions chirurgicales doivent être faites au début de ces affections lorsque la tumeur est bien localisée et qu'il n'y a pas encore d'engorgement ganglionnaire trop prononcé, cas bien rares dans la pratique, où souvent, les malades pensent à se faire soigner lorsque leur mal est assez avancé.

Aussi dans ces cas particuliers de cancers des premières voies respiratoires, affirmerons-nous notre préférence pour le traitement par l'adrénaline, traitement bien simple et à la portée de tout praticien.

III

Comment agit l'adrénaline dans les cancers.

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'adrénaline en applications locales arrêtaît les hémorrhagies et même était capable d'amener la cicatrisation et la régression de certains cancers ulcérés. Mais comment agit-elle dans ces divers cas?

Josué et Løper ont constaté des lésions athéromateuses de l'aorte, des coronaires et du cœur, à la suite d'injections intra-veineuses d'adrénaline chez le lapin, lésions progressivement plus marquées selon le nombre d'injections. Ne s'agirait-il pas dans le cas qui nous occupe d'un processus pareil?

L'absorption qui se produit au niveau des muqueuses ou de larges surfaces ulcérées, pour si faible soit-elle, ne serait-elle pas suffisante, lorsque l'application locale est répétée fréquemment pendant de longs mois consécutifs, pour amener, au point même de cette applica-

tion, des lésions analogues à celles qui ont été décrites par ces auteurs ? Ceci nous expliquerait fort bien la disparition des hémorrhagies dans les cancers et, du fait même d'une moindre irrigation, l'ischémie de la tumeur, et par suite sa sclérose et sa rétraction.

Nous pensons aussi avec Harisson (1) qui a employé ce médicament à l'intérieur, dans plusieurs cas de fibromes compliqués d'hémorrhagies, hémorrhagies qui ont été arrêtées, que, par suite de la vaso-constriction déterminée par l'adrénaline, il se produit une diminution dans la quantité de sang qui arrive à la tumeur, d'où nutrition défectueuse et par suite diminution de volume.

Mais ce ne sont là que des hypothèses que nous ne pouvons confirmer n'ayant pas pu faire des examens histologiques de ces tumeurs après autopsie et n'ayant pas voulu en prélever des parcelles sur le vivant, de peur de leur donner une poussée d'autant plus à craindre que nous opérons dans une région qui pouvait devenir le point de départ d'accidents très graves.

1. *Uses of the suprarènal extract in gynecology and obstetrics* — *N. Y. state J. Med.* 1902, II.

IV

Nécessité et moyen d'avoir des solutions fraîches d'adrénaline.

Nous nous sommes toujours servi de solutions d'adrénaline au 1 1000. D'abord de solutions que l'on trouve dans le commerce et contenues dans des flacons de 20 centimètres cubes, mais comme le dit Chevalier (1) « tout flacon d'adrénaline doit être utilisé dans les quelques heures qui suivent son ouverture : au bout de ce temps en effet les solutions se troublent, rosissent et deviennent physiologiquement inactives, par suite de la production d'oxyadrénaline aux dépens de l'adrénaline. En conséquence, les flacons de 20 et 30 centimètres cubes que l'on trouve actuellement dans le commerce, doivent être rejetés et il vaut mieux se procurer, pour la pratique courante, des flacons de 5 centimètres cubes qui sont largement suffisants, même pour une opération un peu importante. »

Tous ceux qui ont employé ce médicament ont noté aussi ces changements de coloration des solutions, coloration allant du rose au rouge brun, ces dernières

1. *Loc. cit.*

étant absolument inactives ; tous ont par suite observé des effets différents et parfois même à peu près nuls.

Comme l'avaient demandé certains auteurs dans ces dernières années, on trouve actuellement des flacons de 5 centimètres cubes seulement. Nous avons employé ces solutions pendant tout le mois de décembre chez les malades que nous avons traités.

Mais la contenance de ces derniers flacons nous paraît encore être un peu élevée, surtout pour les praticiens qui ne font pas un emploi journalier d'adrénaline et qui, n'utilisant chaque fois que quelques gouttes de la solution, seraient obligés de rejeter des flacons à peine utilisés, ou seraient fort étonnés de ne pas voir se produire la vaso-constriction énergique qu'ils étaient en droit d'attendre.

Tout récemment, Mahu vient de résoudre ce problème en apparence fort difficile en imitant la façon de procéder de Lermoyez qui prépare extemporanément, dans son service de Saint-Antoine, des solutions de cocaïne : il prend avec une petite cuillère contenant exactement 0 gr. 10, une certaine quantité de chlorhydrate de cocaïne en poudre, qu'il fait dissoudre au moment de l'employer, dans une certaine quantité d'eau distillée.

Mais pour l'adrénaline qu'on emploie à des doses bien moindres et dont la dose utile varie généralement entre X et XX gouttes, c'est-à-dire entre un demi et un milligramme de sel, cette préparation extemporanée était beaucoup plus difficile. Mahu a demandé à MM. Lépine et Michel de lui préparer des poudres inertes

contenant de faibles doses d'adrénaline cristallisée, poudres telles que la lactose ou le chlorure de sodium que l'on peut employer à haute dose et par suite facilement doser.

Ce sont des poudres à l'adrénaline au 1 20 dont nous reproduisons les formules :

N° 1. — Adrénaline	0,10
Chlorure de sodium.	0,90
Acide tartrique.	0,05
Sucre ordinaire.	0,95

La solution obtenue avec cette poudre diffère peu de la solution ordinaire à 1 1000 dans le sérum physiologique à 9 0 00 de chlorure de sodium.

N° 2. — Adrénaline	0,10
Acide tartrique.	0,025
Lactose	1,875

Inconvénients: 1° la lactose est plus difficilement soluble et souvent plus impure que la saccharose, 2° absence de chlorure de sodium.

N° 3. — Adrénaline	0,05
Acide tartrique.	0,05
Chlorure de sodium.	0,90

Comme mesure on emploie de toutes petites cuillères, l'une d'une capacité de 0 gr. 01 de poudre (un demi-milligramme d'adrénaline) dose pour X gouttes d'eau, l'autre de 0 gr. 02 pour XX gouttes d'eau. Un compte gouttes bien calibré complètera les quelques ins-

truments nécessaires pour faire rapidement des solutions d'adrénaline au 1/1000.

Nous avons ainsi le moyen de nous procurer rapidement des solutions fraîches et d'une action toujours semblable, conditions nécessaires dans toutes les applications de ce précieux médicament et surtout dans celle qui nous occupe.

Nous avons employé à diverses reprises des solutions obtenues avec ces trois poudres et nous avons toujours constaté leur grande activité. Appliquées sur des muqueuses nasales saines elles les ont rendues très rapidement d'une blancheur extrême.

Dans des badigeonnages sur le larynx, les solutions n° 1 et n° 2 ont été suivies d'une certaine douleur au dire d'un malade (observation IX) ; nous n'avons rien observé de semblable avec la solution n° 3.

Ces solutions ainsi obtenues nous ont paru beaucoup plus actives dans les cancers que les solutions du commerce ainsi que nous l'avons nettement observé chez le même malade (obs. IX).

Les deux premières poudres sont moins facilement solubles que la troisième. Leurs solutions exposées à l'air et à la lumière se colorent rapidement surtout celle obtenue avec la poudre n° 2 à cause de l'impureté de la lactose ; la solution n° 3 reste absolument incolore.

Aussi donnerons nous la préférence à cette dernière surtout à cause de sa plus grande solubilité.

Nous n'avons jamais observé à la suite de leur emploi ni début de syncope, ni ralentissement du pouls, ni glycosurie.

Mode d'emploi de l'adrénaline.

Pour faire ces applications locales d'adrénaline nous avons suivi la technique employée par Mahu à l'Hôpital Saint Antoine et qui consiste à toucher, à plusieurs reprises et avec une certaine insistance, tous les points de la tumeur pour la bien imbiber du médicament.

Nous nous sommes servi chez le malade de l'observation X du petit stylet porte-coton employé pour les oreilles pour toucher tous les points malades ; ces attouchements doivent être très légers car ils sont douloureux et ces surfaces ulcérées sont recouvertes de bourgeons charnus qui saignent très facilement, surtout lors des premières applications.

Pour les tumeurs du larynx nous avons employé le porte coton laryngien. Mais son maniement nous a paru plus difficile et plus douloureux pour certains malades que celui du pinceau laryngien. La propreté

de ce dernier, qui seule semblerait lui faire préférer le porte-coton, est facilement obtenue grâce à une désinfection soigneuse, ainsi qu'on le fait dans le service de M. Lermoyez et qui consiste à faire bouillir ces pinceaux pendant un certain temps et à les faire tremper ensuite, pendant vingt-quatre heures, dans une solution de cyanure de mercure à 1/1000.

Nous avons fait une série de ces applications tous les deux jours, pendant quelques semaines, suivie de quelques jours de repos, avec reprise du traitement pendant le même nombre de semaines.

Nous n'avons observé, même chez un sujet âgé, ni phénomènes d'intoxication, ni début de syncope comme Mahu en a noté un cas (obs. XI) à la suite d'un traitement prolongé, et ainsi que certains auteurs en ont cité des exemples à la suite d'injections intraveineuses chez les animaux.

VI

OBSERVATIONS

Observation I

(MARPLE, in *Medical Record*).

Epithélioma de la paupière inférieure, chez une femme.

Disparition complète du néoplasme après instillations sur la conjonctive d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1000 répétées chaque jour.

L'auteur, qui se proposait de procéder prochainement à une opération radicale, prescrivit ce traitement pour combattre l'irritation inflammatoire et le suintement sanguin dont la tumeur était le siège. Ces phénomènes disparurent dès les premières instillations ; en même temps, les croûtes blanchâtres recouvrant le néoplasme tombèrent pour ne plus se reproduire et la tumeur commença à diminuer de volume.

Au bout de trois mois on ne trouvait plus qu'une cicatrice déprimée au point où avait siégé le cancroïde.

Il faut dire que la nature épithéliomateuse de la tumeur avait été établie par l'examen microscopique.

Observation II

(Due à l'obligeance de M. МАНУ).

G..., marchand ambulant âgé de cinquante-trois ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine dans le service du Dr Lermoyez le 2 novembre 1902 et est trachéotomisé le même jour pour un épithélioma volumineux du larynx implanté sur la partie postérieure gauche, masquant entièrement les cordes vocales obturant la glotte par recouvrement et empêchant presque complètement la déglutition.

A l'examen laryngoscopique on voyait émerger derrière l'épiglotte une tumeur bourgeonnante de la grosseur d'une noix et couverte d'un enduit sanieux ; pas d'hémorrhagie importante.

La trachéotomie soulagea le malade sous le rapport de la respiration, mais la déglutition ne devint pas plus facile et le malheureux se trouvant dans l'impossibilité de s'alimenter s'affaiblit de plus en plus.

Le 22 novembre. — Badigeonnage à la solution d'adrénaline à 1 pour 1.000. Au bout d'une semaine la tumeur apparut moins turgescente, moins sanieuse, plus propre.

Dès le 3 décembre, — Le néoplasme, moins enflammé avait diminué de volume et le malade déclarait qu'à une douleur d'une durée de sept ou huit minutes qui suivait immédiatement le badigeonnage, succédait un bien-être de toute la journée

Une vingtaine de badigeonnages furent ainsi faits au mois de décembre et l'on vit pendant cette période G... engraisser, son teint se colorer et son moral devenir excellent.

En janvier et en février, quinze jours de traitement consécutif et quinze jours de repos chaque mois.

Le 10 mars. — C'est-à-dire trois mois après le début du traitement, l'aspect extérieur de l'épithélioma est resté le même, le malade jouit apparemment d'une santé parfaite, il mange d'un grand appétit et la déglutition n'est plus entravée. Il peut parler en bouchant l'orifice de sa canule trachéale : pas de douleurs, pas d'hémorrhagies.

C'est dans cet état que G... quitte l'hôpital à la fin du mois de mars pour reprendre son travail qui consiste à vendre à la criée sur la voie publique. Malgré l'exercice de ce métier peu approprié à sa situation laryngée et malgré une sobriété douteuse l'état est resté sensiblement le même jusqu'à la fin de juillet.

Pendant les trois mois suivants les soins ont été des plus rares (2 ou 3 au plus par suite de l'irrégularité du malade). Le volume de la tumeur augmente de nouveau et le bourgeonnement reparait.

Nous avons repris régulièrement le traitement depuis un mois et l'état actuel, 24 novembre 1903, est loin d'être mauvais surtout si on le compare à celui d'il y a un an. (1)

Le malade n'est revu que le 20 décembre. A partir de cette date jusqu'au 12 février nous lui faisons nous-même des applications régulières d'adrénaline.

Sa tumeur ne paraît pas avoir augmenté mais les ganglions cervicaux sont énormes.

Néanmoins pas de douleurs, pas d'hémorrhagie, la déglutition est facile et le malade s'alimente bien. Il peut parler en

1. *Communication l'Académie de Médecine*, 24 nov. 1903.

fermant sa canule et continue à exercer son métier. Il paraît jouir d'une excellente santé.

Observation III

(Due à l'obligeance de M. MAHU).

M. L..., 64 ans, épithélioma du côté gauche de la langue ulcéré depuis 6 mois et qui s'est développé à l'origine sous la forme rare d'une tumeur pédiculée, villeuse et papillomateuse, sur l'emplacement d'une leucoplasie buccale datant d'une quinzaine d'années. La salivation est abondante, l'haleine fétide, la parole embarrassée, la déglutition presque impossible ; le malade souffre de douleurs cervicales et auriculaires et a perdu le sommeil. Les ganglions cervicaux et sous maxillaires sont envahis. Le malade est pâle et amaigri. Hémorrhagies profuses et fréquentes, difficiles à arrêter et se renouvelant jusqu'à trois et quatre fois dans les vingt-quatre heures.

Le 14 novembre 1902, badigeonnage soigné des parties ulcérées à l'aide d'une solution d'adrénaline à 1.1000 aussitôt après, toute la surface badigeonnée pâlit et le malade accusa pendant sept ou huit minutes une douleur violente, non seulement à la langue, mais aussi dans la région sous-maxillaire. Les badigeonnages continués à raison de un tous les deux jours produisirent un effet surprenant. La plaie devint moins sanieuse, les douleurs cessèrent, la gêne de la parole et celle de la déglutition disparurent en grande partie. Il n'y eut plus une seule hémorrhagie.

L... recouvra son excellent appétit et sa gaieté ; il put marcher, sortir, même reprendre ses occupations. Néanmoins dou-

leur assez vive tantôt du côté du cou, tantôt vers le sternum produite par l'envahissement ganglionnaire.

Même état pendant les mois de décembre 1902, janvier, février et mars 1903.

Puis la tumeur bourgeonna davantage, le développement des noyaux ganglionnaires s'accrut de plus en plus, la cachexie survint, puis la mort le 5 juillet dernier.

Observation IV

(Due à l'obligeance de M. MAHUT).

L..., P... 57 ans.

Epithélioma occupant la partie droite de la base de la langue et le repli glosso-épiglottique droit. Survenu il y a quelques mois il aurait été accentué par l'avulsion de la dernière grosse molaire.

Ganglions assez volumineux le long du bord du sterno-cléido-mastoïdien.

Hémorrhagies fréquentes et abondantes douleurs très vives à la base de la langue.

On fait un premier badigeonnage à l'adrénaline le 6 août dernier ; le Dr Guichard renouvelle cette application tous les deux jours. Il a dû extraire une molaire pour rendre la plaie plus accessible.

Le 17 septembre il note la complète cicatrisation de la partie antérieure de la plaie qui est remplacée par un tissu de formation nouvelle, tranchant bien par sa coloration blanchâtre sur le reste de la langue.

Les hémorrhagies sont moins fréquentes et moins abondantes et l'odeur moins mauvaise.

Les ganglions ont augmenté considérablement, ils sont énormes, douloureux et gênent la déglutition.

24 septembre. — Dans la nuit le malade a eu une hémorrhagie de un demi-litre de sang environ et une légèrè dans la matinée arrêtée avec de l'eau oxygénée.

30. — Nouvelles hémorrhagies mais moins abondantes. On suspend les badigeonnages d'adrénaline et on fait des injections de sérum gélatiné pendant quelques jours.

1^{er} novembre. — L'épithélioma continue sa marche mais les hémorrhagies ont cessé et le malade peut manger sans trop de difficultés.

Néanmoins, l'état général est mauvais.

Observation V

(Due à l'obligeance de M. MAHU).

V., 52 ans. Epithélioma du pharynx, ganglions énormes et suppurés sur le côté gauche du cou. Début il y a deux ans.

Opéré deux fois par le professeur Poirier il y a un an et il y a six mois.

Ce malade est vu pour la première fois le *17 juillet 1903*; il était à ce moment dans un état de cachexie très marquée, il ne mangeait plus la déglutition étant impossible et très douloureuse, adynamie à peu près complète.

Localement on remarquait une plaie immense occupant le

pharynx, la base de la langue et le repli glosso-épiglottique gauche.

Fétidité extrême.

On fait des pulvérisations d'eau oxygénée et des badigeonnages d'adrénaline tous les deux jours.

Les douleurs ont été supprimées en grande partie et ont permis l'alimentation.

Cette amélioration a persisté pendant deux mois puis l'infection s'est étendue très rapidement, la fétidité est devenue extrême.

La cachexie s'accroît et le malade meurt de pyohémie.

Observation VI

(Due à l'obligeance de M. MAHU).

..., gardien de musée, âgé de 52 ans, traité à la consultation externe du service du Dr Lermoyez.

Le 10 février 1903. — On aperçoit à l'examen laryngoscopique une tumeur mamelonnée et ulcérée ayant son siège dans le vestibule laryngien, à droite et immédiatement au-dessous de l'épiglotte.

Le malade se plaint de douleurs à la déglutition et crache fréquemment de petites quantités de sang.

Il a maigri et a perdu l'appétit.

On commence aussitôt les badigeonnages du néoplasme à l'aide de la solution d'adrénaline à 1/1000 et ces badigeonnages sont continués à raison de trois par semaine.

1^{er} avril. — Le malade souffre moins. Les hémorrhagies ont cessé. La tumeur n'a pas diminué de volume ; elle est seule-

ment moins sanieuse. La gêne de la déglutition reste la même. L'état général s'est notablement amélioré.

Cette amélioration persiste jusqu'au milieu du mois de mai. Les hémorragies n'ont pas reparu à cette date mais la déglutition devient plus difficile et plus douloureuse ; il y a un peu de dyspnée à l'occasion des mouvements, bien que la tumeur ne paraisse pas augmentée ; le malade s'affaiblit de plus en plus.

Trachéotomisé d'urgence le 5 juin à cause d'une dyspnée intense, le malade est mort dans la nuit.

Observation VII

(Due à l'obligeance du Dr JOURDAIN) (1).

M... F... 66 ans, commissionnaire, n° 27.494.

Service de M. Lermoyez. Salle Itard, n° 14.

Epithélioma de l'épiglotte.

Syphilis il y a une vingtaine d'années ; pas d'accidents tertiaires.

Il y a un an environ a commencé à souffrir de la gorge, la voix était légèrement éteinte et la déglutition douloureuse. Ces symptômes vont en s'accroissant.

Le 10 juin 1903. — On constate l'existence d'une tumeur envahissant l'épiglotte en entier ; cette dernière est rouge avec des points blanchâtres, élargie et abaissée sur l'orifice glottique qui est réduit à une fente de deux à trois millimètres de

1. Nous remercions notre ami le Dr Jourdain qui a bien voulu nous communiquer cette observation.

largeur. Œdème de la région interaryténoïdienne. Adénite cervicale bilatérale, plus accentuée à gauche. Gêne de la déglutition considérable. Otalgie assez vive. Vomissements et crachats parfois teintés de sang.

Amaigrissement ; état général mauvais.

Badigeonnages d'adrénaline tous les deux jours du 10 au 27 juin.

20 juin. — Injection d'huile grise.

27. — Légère amélioration ; la tumeur est un peu moins grosse et plus blanchâtre. Néanmoins les douleurs restent toujours assez intenses et la déglutition difficile. Vomissements au moment des repas. Le malade crache moins de sang depuis qu'on emploie l'adrénaline.

29. — Nouvelle injection d'huile grise.

9 juillet. — Vomissements alimentaires presque tous les jours. Gêne de la respiration.

La tumeur est moins bourgeonnante, moins rouge et moins volumineuse puisqu'on peut maintenant apercevoir la partie postérieure des cordes vocales. Même état général sans aggravation.

On continue les badigeonnages trois fois par semaine.

11. — Injection d'huile grise.

1^{er} août. — Etat local à peu près le même. Les ganglions cervicaux ont augmenté de volume.

22. — La tumeur augmente surtout dans sa partie droite. Dysphagie plus prononcée.

25 septembre. — L'aggravation continue. Les ganglions sont énormes à droite surtout ; de ce côté on constate dans le pharynx une tuméfaction assez grosse correspondant probablement à un ganglion latéro-pharyngien hypertrophié.

Augmentation des douleurs, de la dysphagie et des vomissements. Amaigrissement plus accentué.

Pas d'hémorrhagies.

20 octobre. — Le malade sort sur sa demande; même état local que le 22 août.

Le malade est d'une grande faiblesse et ne peut plus se lever. Cachexie.

Mort, le 22.

Observation VIII

(Due en partie à l'obligeance du Dr JOURDAIN).

L. L..., 72 ans, n° 27.204. Service de M. Lermoyez : salle Itard n° 3.

26 mai 1903. — Le malade se plaint d'un enrouement qui aurait débuté il y a un an ; cet enrouement accompagné de toux est allé en s'accroissant peu à peu sans aller jusqu'à l'aphonie. Etat général bon.

A l'examen on voit une rougeur diffuse des aryténoïdes et des cordes vocales et principalement de la corde gauche qui présente à la partie moyenne une petite tumeur rosée, épithélioma de la grosseur d'un gros grain de millet. Infiltration de la région gauche du larynx. Pas de crachats sanguinolents. Pas d'adénite. Pas de gêne de la respiration ni de la déglutition. Légère otalgie gauche.

4 juin. — Premier badigeonnage à la solution à 1/1000 ; badigeonnages répétés tous les jours jusqu'au 26 juin. A cette date amélioration notable ; la douleur a un peu diminué, la voix est moins voilée.

A partir du 27, badigeonnages trois fois par semaine.

9 juillet. — État général resté aussi bon. Le malade se trouve mieux. Otalgie très légère. Parole plus claire. Pas de troubles respiratoires. La tumeur de la corde est grosse comme un demi-grain de blé et est un peu plus végétante. Même infiltration apparente de la région sous-jacente.

A partir de cette date on fait deux badigeonnages par semaine et l'état du malade reste sensiblement le même jusqu'à la fin décembre. La tumeur de la corde est restée stationnaire. Il n'a pas d'hémorrhagie, les douleurs ont à peu près disparu.

A cette date le malade sort de l'Hôpital pendant une quinzaine de jours.

A sa rentrée le 11 janvier il se plaint d'une douleur un peu vive dans l'oreille gauche, pas de dyspnée ni de dysphagie.

La végétation de la corde n'a pas augmenté de volume, la région aryténoïdienne gauche paraît seulement un peu plus rouge. Pas de crachats sanguinolents.

Nous recommençons les badigeonnages tous les deux jours avec les solutions n^{os} 1, 2 et 3. Légers picotements au moment de leur application.

1^{er} février. — Les douleurs ont de nouveau à peu près disparu ; la région aryténoïdienne gauche est moins enflammée, la tumeur de la corde semble avoir un peu diminué.

12. — État stationnaire. Le malade s'alimente facilement, son état général est bon.

Observation IX

(Personnelle)

D.... N..... 59 ans, menuisier, vient à la consultation d'oto-rhino-laryngologie de Saint-Antoine le 15 novembre 1903, (n° 29.903).

Comme antécédents héréditaires rien à signaler.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Fièvre typhoïde il y a sept ou huit ans ; pas de syphilis. Etat général bon. Rien au cœur ni aux poumons.

Début de la maladie il y a trois mois par des accès de toux très fréquents faisant croire à un rhume. Voix absolument éteinte depuis cette époque mais pas d'aphonie.

Douleurs pendant la déglutition des solides et surtout des liquides qui provoquent des accès de toux ; douleurs s'irradiant vers les deux oreilles. Gêne de la respiration et un peu de tirage.

Un ganglion de la grosseur d'une noisette au niveau de la grande corne de l'os hyoïde à gauche, un beaucoup plus petit du côté droit, on n'en trouve pas le long des muscles sterno-cléido-mastoïdiens.

A l'examen laryngoscopique on voit une tumeur lisse rosée implantée probablement au niveau de l'aryténoïde gauche et recouvrant complètement l'orifice du larynx ; on ne peut pas voir les cordes vocales mais on aperçoit l'aryténoïde droit qui est mobile.

Légères hémorrhagies tous les jours depuis quinze jours

environ se traduisant par quelques crachats sanguinolents ; pas de fétidité de l'haleine. Quelques quintes de toux.

Badigeonnages d'adrénaline avec la solution au millième tous les deux jours.

20. — Même aspect, mêmes symptômes, douleurs toujours aussi vives.

25. — Crachats moins abondants et moins teintés de sang. Les douleurs pendant la déglutition, auraient un peu augmenté.

Décembre. — Applications d'adrénaline tous les deux jours.

20. — La tumeur paraît avoir diminué, on voit une légère fente formée par le bord droit de la tumeur et la partie gauche de l'épiglotte. On observe toujours une certaine gêne de la respiration, un peu de tirage et une légère oppression à la suite d'efforts.

Les douleurs ont diminué ; quelques crachats teintés de sang mais moins abondants.

23. — Dernière application d'adrénaline. On laisse le malade en repos pendant quelques jours.

7 janvier 1904. — Reprise du traitement. Mêmes symptômes subjectifs. Etat général satisfaisant. La tumeur a diminué un peu depuis la dernière fois.

9. — Badigeonnage avec la solution n° 1. Comme avec les solutions précédentes accès de toux violent après le badigeonnage mais d'une durée de quelques secondes seulement. La partie du néoplasme touchée blanchit rapidement.

11. — Le malade se plaint d'avoir souffert plus qu'avec les autres solutions. Même application de la solution n° 1.

13. — La tumeur a nettement diminué. Le regard plonge un

peu dans le larynx. Essai de la solution n° 2 car le malade prétend souffrir de ces deux derniers badigeonnages.

15. — Devant l'insistance du malade qui prétend souffrir beaucoup plus nous reprenons les badigeonnages avec la solution du commerce.

17. — Les hémorrhagies ont à peu près disparu mais les douleurs persistent toujours et la déglutition des liquides est assez difficile. La dyspnée est bien moins marquée. Pouls normal, pas de glycosurie.

3 février. — Nous avons fait régulièrement trois badigeonnages par semaine avec la solution du commerce.

La tumeur est restée stationnaire. Quelques crachats un peu teintés de sang. Le malade se trouve soulagé : il respire mieux mais la dysphagie persiste quoique diminuée ; la toux est le symptôme le plus accusé.

Badigeonnage avec la solution n° 1.

Les points touchés blanchissent rapidement.

Pas de violent accès de toux consécutif ; léger picotement. Nous faisons trois attouchements successifs sans fatigue pour le malade.

5. — Le malade prétend avoir souffert à la suite du dernier badigeonnage. Nous essayons la solution n° 3 et nous n'observons qu'un léger accès de toux.

8. — Le malade se plaint de dyspnée, il a un peu de tirage. Néanmoins la tumeur a bien diminué et depuis la dernière fois d'une façon très marquée ; on voit en effet une encoche très nette située sur son bord droit et on aperçoit l'extrémité antérieure des cordes vocales ; l'aryténoïde droit apparaît entièrement.

12. — Pas d'hémorrhagie depuis le 3.

La gêne de la respiration et de la déglutition persiste. Même état de la tumeur.

Le pouls est normal, pas de glycosurie.

Observation X

(Personnelle).

N., A., 66 ans, gainier. N° 30,078 de la consultation d'oto-rhino-laryngologie de Saint-Antoine.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort de congestion pulmonaire, mère morte très vieille ? cinq frères morts jeunes, une sœur en bonne santé ; rien de suspect.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Pas de maladies antérieures aucun stigmate de syphilis. Rien au cœur ni aux poumons.

Début de la maladie il y a trois mois sous forme de deux petites élevures siégeant au niveau de la dernière grosse molaire droite.

Depuis deux mois douleurs pendant la déglutition et la phonation : douleurs intermittentes.

Hémorrhagies depuis 15 jours. Quelques crachats fortement teintés de sang lorsque le malade fait des efforts pour cracher.

Depuis quelques jours douleur irradiée vers l'oreille droite ainsi que vers l'articulation temporo-maxillaire et jusqu'au sommet du crâne.

Ce malade a fumé pendant longtemps mais non d'une façon exagérée. L'appétit est bon mais il ne peut avaler que du bouillon ou des purées. Il a maigri de six livres depuis deux mois et présente un facies jaune paille.

a du trismus qui gêne pour examiner le larynx, néanmoins on n'y découvre rien.

On observe une vaste ulcération sanieuse occupant la partie la plus reculée du maxillaire inférieur et du côté droit en arrière des grosses molaires, s'étendant en dehors à la face externe de cet os et à la partie interne de la joue qui se trouve en rapport avec lui, et s'étendant en dedans sur le pilier du voile qui est festonné, et se terminant nettement sur le milieu de la voûte palatine par une légère ulcération rouge avec quelques fongosités.

Cette vaste ulcération présente des bourgeons charnus qui saignent très facilement au moindre contact surtout au niveau de la face interne de la joue et toute sa surface est très douloureuse au toucher. Fétidité extrême. Quelques ganglions assez gros au niveau de l'angle de la mâchoire et le long du sterno-cléido-mastoïdien surtout à droite.

17 novembre 1903. — Badigeonnages minutieux de toute l'ulcération avec la solution d'adrénaline au 1/1000 et continués tous les deux jours.

18. — Léger écoulement sanguin au moment de l'exploration. Le malade a souffert un peu moins et prétend avoir moins saigné.

19. — Douleur très vive pendant la nuit mais pas d'hémorrhagie ; douleur au moment de l'exploration ainsi que quelques gouttes de sang aussitôt arrêtées.

25. — Douleurs toujours assez vives mais pas d'hémorrhagie. La contracture des mâchoires est moins grande, la fétidité toujours très prononcée. La partie de la voûte palatine malade paraît bien moins rouge. Même aspect des autres régions.

8 décembre. — Le malade a dû interrompre son traitement

car il a été obligé de s'en aller en province. Il lui tardait beaucoup de revenir car il se trouve mieux.

Les douleurs ont bien diminué. Pas d'hémorrhagie depuis la dernière fois. Fongosités plus nombreuses, la plaie paraît moins propre. Haleine toujours fétide.

Le malade est très irrégulier ; il est revu seulement le 9 janvier. A cette date on note une fétidité extrême : les lésions paraissent augmentées ; sur la voûte palatine on remarque un bourgeon rougeâtre de la grosseur d'un petit pois et des bourgeons semblables sur la face interne de la joue saignant au moment de l'application de la solution d'adrénaline au n° 1. Malgré cela le malade se trouve mieux, il souffre moins et peut manger plus facilement. Il a un dégoût très prononcé pour la viande.

Pendant tout le mois de janvier applications tous les deux jours des solutions d'adrénaline n° 1 et n° 2.

1^{er} février. — Quelques crachats teintés de sang pendant deux jours. Badigeonnages tous les deux jours avec la solution n° 3.

8. — Légère hémorrhagie au niveau de la joue au moment du badigeonnage.

12. — Pas d'hémorrhagie ; quelques douleurs intermittentes, surtout pendant la mastication. État stationnaire des lésions. Le malade se trouve soulagé, il s'alimente assez facilement, son état général n'est pas trop mauvais.

Nous n'avons pas trouvé du ralentissement du pouls ni de la glycosurie.

EXPÉRIENCES FAITES A L'HOSPICE DU CALVAIRE

PAR MM. MAHU ET TAPIE.

Observation XI

Mme J... Berthe, 44 ans, salle Saint-Joseph, n° 27.

Epithélioma du sein droit qui a débuté il y a 5 ans. Ulcéré depuis un an. Hémorrhagies assez abondantes.

Opérée deux fois, il y a quatre ans et demi et trois ans et demi.

Le 2 mai 1903. — Il existe deux plaies dont l'une occupant, la superficie du sein droit absent mesure, environ 18 centimètres de long sur 10 de large, et l'autre plus petite, sous l'aisselle, de 6 centimètres sur 2. On commence à badigeonner cette dernière et une petite portion seulement de la grande plaie sans toucher au reste de la surface.

On renouvelle ces badigeonnages tous les deux jours.

17. — Cicatrisation du petit îlot et de la partie de la grande ulcération qui avait été badigeonnée tandis que le reste de celle-ci conserve l'aspect primitif. Badigeonnage de toute la surface.

Du 15 juillet au 1^{er} août. — Suspension du traitement à cause d'une pleurésie.

12 août. — La plaie présente un bon aspect. Il ne reste que deux îlots cruentés de la surface de la grande ulcération cicatrisée. Plus d'hémorrhagies. Badigeonnages deux fois par semaine.

28 octobre. — Il ne reste comme ulcération qu'une petite surface centrale de 4 centimètres sur 4, tout le reste est cicatrisé. Des noyaux cancéreux non ulcérés perçus déjà dans le sein gauche au début du traitement ont continué à se développer et actuellement sont seuls douloureux.

L'état général s'est amélioré.

Suspension du traitement pendant 10 jours.

3 février. — Il y a quatre jours à la suite d'un badigeonnage d'adrénaline on a vu se produire des tremblements dans les membres supérieurs accompagnés de sueurs abondantes sur tout le corps et suivis d'une syncope de peu de durée (injection d'éther). Pas d'hémorrhagie.

La petite surface ulcérée persiste encore mais paraît avoir un peu diminué ; elle est entourée par une petite bande de tissu rosé qui paraît se cicatriser.

La malade ne ressent pas de douleur du côté droit. Au contraire les noyaux cancéreux non ulcérés qu'on avait observés dans le sein gauche sont toujours douloureux et de la grosseur d'une mandarine.

L'état général est bon.

Observation XII

M^{me} C... Louise, 71 ans. Salle Saint-Joseph, n° 35.

Epithélioma du sein droit datant de dix ans qui aurait succédé à un traumatisme. Ulcéré depuis 7 ans.

Opérée à l'Hôtel-Dieu il y a 8 ans.

Plaie énorme de 20 centimètres de long sur 10 de large et paraissant vouloir s'étendre vers l'aisselle.

20 mai 1903 — Badigeonnage d'adrénaline à 1/1000 renouvelé tous les deux jours.

1^{er} juillet. — La plaie est plus propre. Il n'y a pas eu d'hémorrhagies. Formation d'un bourrelet de 1 centimètre et demi de haut, bourrelet cicatriciel qui paraît opposer une barrière à l'envahissement ulcéreux.

12 août. — Même état. Douleurs assez vives.

15 octobre. — La plaie n'a pas augmenté ; la malade se plaint de tiraillements du côté du grand pectoral et de douleurs. Pas d'hémorrhagies.

On suspend le traitement pendant quinze jours.

1^{er} novembre. — Reprise du traitement à raison de deux badigeonnages par semaine.

3 février. — L'état de la plaie est resté stationnaire. Une légère hémorrhagie il y a huit jours. Les douleurs ont diminué, quelques légers tiraillements persistent.

État général satisfaisant.

Observation XIII

D... Anaïs, 65 ans. Salle du Sacré-Cœur n° 7. Souffre depuis huit ans d'un épithélioma du sein gauche survenu à la suite d'un traumatisme. Pas d'opération.

Cette tumeur, ulcérée depuis deux ans, est végétante en forme de chou-fleur et du volume d'une tête d'enfant. Hémorrhagies fréquentes et abondantes survenant jour et nuit. Suintement séreux abondant.

27 mai. — Badigeonnages à l'adrénaline de toute la surface renouvelés tous les deux jours.

Depuis cette date toute hémorrhagie a disparu.

Les suintements ont bien diminué.

La plaie devient plus propre, moins suintante et la malade reprend courage en recouvrant l'appétit et quelque force.

12 août. — L'amélioration précédente cesse ; on observe un bourgeonnement intense.

Badigeonnages trois fois par semaine.

28 octobre. — On voit apparaître sur la peau saine de nouveaux champignons rouges et douloureux. Les suintements séreux sont en partie revenus mais pas trace d'hémorrhagie.

Etat général assez bon ; la malade se lève et peut se promener.

25 novembre. — Injection de 0 c.c. 20 de la solution d'adrénaline à 1/1000 dans un des petits champignons non ulcérés qui ont poussé sur la peau à la partie supérieure de la tumeur.

10 décembre. — Hémorrhagie abondante à la partie inférieure de la tumeur, arrêtée d'ailleurs par un badigeonnage d'adrénaline. A la suite de l'injection, le volume du champignon a doublé en 15 jours.

3 février. — Pas d'hémorrhagie depuis le mois de décembre ; léger suintement séreux qui persiste toujours. La tumeur n'a pas augmenté de volume. On a continué de faire des applications régulières d'adrénaline.

Observation XIV

C..., E. 60 ans, salle Ste-Monique, n° 55.

Epithélioma ulcéré et rongé du nez et de la lèvre supérieure. Nez détruit.

Pas d'hémorrhagie. Vives douleurs.

Badigeonnages d'adrénaline tous les deux jours à partir du 11 novembre 1903.

25 novembre. — Le bord de la moitié supérieure de l'ulcération pâlit et paraît sécher. La moitié inférieure va mieux ; la malade ne ressent plus de douleurs.

2 décembre. — On constate un bourrelet bordant le pourtour

de l'ulcération. Toute la plaie est sèche et paraît vouloir se cicatriser sauf à la partie médiane à cause des sécrétions qui s'écoulent à cet endroit.

3 février. — On a fait régulièrement des badigeonnages tous les 2 jours avec des interruptions de quelques jours. On a suspendu le traitement depuis 8 jours; la malade redemande à grands cris ses badigeonnages; ils arrêtent les douleurs qui reparaissent un peu pendant la suspension du traitement. Pas d'hémorrhagies.

La plaie a un très bon aspect, elle est très propre et d'un aspect orangé. Le bourrelet qui la circonscrit est très net et plus pâle que le reste de l'ulcération dont il paraît enrayer l'extension.

L'état général est excellent.

Observation XV

P. . P..., 58 ans. Salle Saint-Joseph, n° 42.

Epithélioma du pli de l'aîne ayant débuté il y a 13 mois et ulcéré à peu près depuis la même époque.

Hémorrhagies très abondantes. Très mauvais état général.

27 mai 1903. — Hémorrhagie extrêmement abondante. Pouls très faible.

On fait une injection d'un demi-centimètre cube de la solution d'adrénaline au 1/1000. Arrêt immédiat de l'hémorrhagie.

L'état général s'améliore peu à peu à la suite de badigeonnages fréquemment répétés.

11 août. — L'ulcération continue son œuvre mais l'état général est meilleur.

Plus d'hémorrhagies.

28 octobre. — La tumeur s'accroît.

Quelques légères hémorrhagies immédiatement arrêtées par applications locales d'adrénaline.

Observation XVI

(Résumée).

(Observation du Dr VIGOUROUX, in Thèse MOUSSET. Carcinome ulcéré du sein).

La première hémorrhagie en nappe est arrêtée immédiatement avec un petit tampon imbibé d'avasine.

Quelques heures plus tard nouvelle hémorrhagie en un autre point distant de quatre centimètres au moins. Cette fois l'hémorrhagie a lieu en jet de sang artériel : diamètre de l'artère 1 millimètre, projection à 10 centimètres ; on fait alors une nouvelle application d'un tampon imbibé d'avasine sans compression, on le renouvelle deux ou trois fois en très peu de temps dès qu'il y a imprégnation de sang (au bout de 40 secondes). Le dernier tampon s'imbibe difficilement, le sang est arrêté. Pour assurer le contact de l'avasine avec la plaie on fait tomber quelques gouttes entre celle-ci et le tampon. La majeure partie s'est écoulée sur la plaie dont on constate la pâleur immédiate.

Depuis il y a eu quelques petites hémorrhagies en nappe qu'on a fait cesser immédiatement par l'application d'avasine.

Observation XVII

(in thèse d'ERLANGER).

Femme G..., âgée de 82 ans, présente des pertes de sang abondantes dont le début remonte à un an. Ces pertes paraissent environ tous les quinze jours et durent cinq à six jours. Pas d'antécédents utérins à noter ; jusqu'au moment de la ménopause les époques avaient été régulières.

Utérus mobile, col gros présentant sur la lèvre postérieure un noyau induré d'épithélioma, culs-de-sac libres. La malade étant trop âgée pour être opérée est soumise au traitement par l'hydrastis canadensis à la dose de 60 à 100 gouttes. Ce traitement avait toujours réussi lorsqu'il y a quatre mois nouvelle hémorrhagie sur laquelle l'hydrastis n'eut aucune influence. C'est alors que nous avons soumis la malade au traitement par l'adrénaline.

Une dose de X gouttes diminue la métrorrhagie.

La malade est restée un mois sans perdre de sang.

Puis nouvelle hémorrhagie, nouvelle administration du médicament par la voie buccale à la dose de XX gouttes. Arrêt de l'hémorrhagie. Depuis cette époque nous donnons à la malade tous les mois XX gouttes d'adrénaline au 1/1000 et nous sommes parvenu à faire disparaître ces métrorrhagies.

CONCLUSIONS

1° L'adrénaline ne guérit pas le cancer, mais elle prévient le retour des hémorragies cancéreuses ; elle a généralement une action nettement sédative sur les douleurs.

2° Elle agit sur les tumeurs ulcérées elles-mêmes en amenant la cicatrisation des surfaces badigeonnées.

3° Elle paraît souvent enrayer, pour un certain temps, la marche du néoplasme à l'endroit où elle a été appliquée.

4° Nous croyons devoir proscrire les injections d'adrénaline dans le corps même de la tumeur, ce procédé ayant produit dans plusieurs cas des retours offensifs de l'affection (Mahu).

5° Nous employons les solutions fraîches au millième, en badigeonnages faits en général tous les deux jours, avec des périodes de repos.

6° L'adrénaline paraît être le topique par excellence des ulcérations cancéreuses en général et tout particulièrement de celles qui siègent dans les premières voies

respiratoires où, en dehors des avantages directs qu'elle procure aux malades, elle permet de les tromper sur leur véritable situation en remontant leur état général grâce à la réduction et à la transformation de l'obstacle qui s'opposait au libre jeu de la respiration et de la déglutition.

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu : le président de thèse,
HUTINEL

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL. — Ueber die Blütdruckerregenden Bertandtheil der Nebennieren, das Epinaphrine (*Zeitschrift für physiologische chemie*, Bd XXXVIII, 1899).
- ABELOUS ET LANGLOIS. — Sur les fonctions des capsules surrénales (*Archives de physiologie*, 1892, p. 269).
- BATTELLI. — Toxicité de l'adrénaline en injections intra-veineuses. (*Société de Biologie*, 15 nov. 1902).
- BLUM. — Weitere Mittheilungen zur Lehre vom Nebennierendibetes. (*Pflüger's Archiv*. 90, p. 617).
- BROWN-SÉQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 25 août ; 8 sept. 1856 et *Archives générales de médecine*).
- BOUCHARD. — *Soc. médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 nov. 1902.
- BOUCHARD ET CLAUDE. — *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, n° 22, 1^{re} déc. 1902, p. 928.
- BRISSET. — L'adrénaline en ophtalmologie. *Thèse de Paris*, 1903.
- BRUNET. — *Thèse de Paris*, 1901.
- CHEVALIER. — L'adrénaline (*Bulletin général de thérapeutique*, 15 juin 1903).
- ERLANGER. — L'adrénaline dans le traitement des métrorrhagies. *Thèse de Paris*, 1903.
- FRÄNKEL. — *Wiener med. Blätter*, n°s 14-16, 1896.

- FURTH. — *Zeitschrift f. physiol chemie*, Bd. XXIX.
- GRANJON. — De l'emploi de l'adrénaline en chirurgie dentaire.
Thèse de Paris, 1903.
- GUÉDRAS. — Propriétés chimiques et réactions de l'adrénaline.
(*Revue de chimie pure et appliquée*, V, p. 295).
- HARISSON. — *N. Y. State. J. med.* 1902, II.
- HERTER ET WAKEMANN. — *Virchow's archiv.* 169, p. 479.
- JOSUÉ. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. (*Soc. de Biologie*, 14 nov. 1903).
- LIVON. — Action de l'adrénaline sur les vaisseaux. (*Soc. de Biologie*, 27 fév. 1903).
- LOEPER. — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire. (*Soc. de Biologie*, 21 nov. 1903).
- MAHU. — *Soc. de laryngologie, otologie, rhinologie de Paris*, 20 février 1903.
— *Presse médicale*, 4 avril 1903.
— Communication à l'Acad. de médecine, 24 nov. 1903.
- MARPLE. — *Medical Record*, 23 août 1902 (cité d'après le Bulletin médical, n. 71, 1902).
- MOURE ET BRINDEL. — De l'emploi de l'adrénaline en oto-rhino-laryngologie. (*Soc. de médecine et de chirurgie de Bordeaux*, 29 nov. 1901).
— Note sur l'adrénaline. (*Soc. de biologie*, 20 déc., 1902).
- MOUSSET. — Les principes actifs des capsules surrénales. *Thèse de Paris*, 1903.
- RÉGERAT. — Emploi de l'adrénaline en chirurgie urinaire.
Thèse de Paris, 1903.
- RÉNON ET LOUSTE. — *Bulletin de la soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 27 nov. 1902.
- SCHAEFER ET OLIVIER. — *Archives of physiology*, vol. XVIII, 1895.
- SOUQUES ET MOREL. — *Bulletin de la soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 20 nov. 1902.
- DE STELLA. — Sur l'action physiologique et l'emploi thérapeutique de l'adrénaline. *Bulletin de la soc. de médecine de Gand*, 59, p. 279.

- STILING. — A propos de quelques expériences sur la maladie d'Addison. *Revue de médecine*, 1890.
- TAKAMINE. — *The therapeutic Gazette*, 15 avril 1901 ; *The journal of the american medical Association*, 18 janv. 1902 ; *Revue hebdomadaire de laryngol.*, n. 15, 1902.
- THIROLOIX. — Fonctions des capsules surrénales. (*Soc. anatomique*, décembre 1894).
- TRIVAS. — L'adrénaline et ses applications en oto rhino-laryngologie. *Thèse de Bordeaux*, 1902.
- VAQUEZ. — *Bulletin de la soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 20 nov. 1902.
- VIRCHOW. — *Archiv. für pathol. anat. and physiol.* Bd. XII, 1857.
- VULPIAN. — Notes sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, sept. 1856).